

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



553374

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
21. Oktober 2004 (21.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/089114 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A23L 1/30,  
A61K 31/201, 35/78

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/003558

(22) Internationales Anmeldedatum:  
3. April 2004 (03.04.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 17 109.6 14. April 2003 (14.04.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): COGNIS DEUTSCHLAND GmbH & CO.  
KG [DE/DE]; Henkelstr. 67, 40589 Düsseldorf (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LE HEN FERREN-  
BACH, Catherine [FR/FR]; 10, rue Louis Braille,  
F-77100 Meaux (FR). FABRY, Bernd [DE/DE];  
Danziger Strasse 31, 41352 Korschenbroich (DE).  
RULL PROUS, Santiago [ES/ES]; Francisc Carbonell  
32-4a-2º, E-08034 Barcelona (ES). CARITE, Christophe  
[FR/FR]; Cassepierre, F-87570 Rilhac-Rancon (FR).  
BUCHWALD-Werner, Sybille [DE/DE]; Himmelgeister  
Landstr. 100, 40589 Düsseldorf (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PREPARATIONS FOR ORAL ADMINISTRATION CONTAINING PHYSIOLOGICALLY ACTIVE FATTY ACIDS  
AND OLIGOMER PROANTHOCYANIDIN

(54) Bezeichnung: ZUBEREITUNGEN ZUR ORALEN AUFNAHME ENTHALTEND PHYSIOLOGISCH AKTIVE FETTSÄU-  
REN UND OLIGOMERE PROANTHOCYANOLIDINE

(57) Abstract: The invention relates to preparations for oral administration, containing (a) physiologically active fatty acids with 16  
to 26 carbon atoms and 2 to 6 double bonds, the esters or glycerides thereof and (b) oligomer proanthocyanidin (OPC) or the plant  
extracts containing the latter.

(57) Zusammenfassung: Vorgeschlagen werden Zubereitungen zur oralen Aufnahme, enthaltend (a) physiologisch aktive Fettsäu-  
ren mit 16 bis 26 Kohlenstoffatomen und 2 bis 6 Doppelbindungen, deren Ester oder Glyceride und (b) oligomere Proanthocyanoli-  
dine (OPC) bzw. diese enthaltende pflanzliche Extrakte.

WO 2004/089114 A1

ZUBEREITUNGEN ZUR ORALEN AUFNAHME ENTHALTEND PHYSIOLOGISCH AKTIVE FETTSÄUREN UND OLIGOMERE PROANTHOCYANOLIDINE

### **Gebiet der Erfindung**

Die Erfindung befindet sich auf dem Gebiet der Nahrungsmittelzusatz- bzw. -ergänzungsstoffe und betrifft neue Zubereitungen zur oralen Aufnahme, enthaltend spezielle ungesättigte Fettsäuren zusammen mit besonderen Polyphenolen.

### **Stand der Technik**

In den letzten Jahren hat der Markt für Nahrungsmittelzusatzstoffe einen ungeheuren Aufschwung erfahren. Vom Verbraucher werden sowohl Produkte gewünscht, die in einem eher undifferenzierten Ansatz den körperlichen Wohlbefinden nutzen und die Abwehrkräfte steigern, wie dies beispielsweise typisch für Vitamine ist, als auch solche, die unter den Begriffen „Health Food“ oder „Dietary Supplements“ bekannt sind und beispielsweise den Fettabbau oder den Muskelaufbau beschleunigen. So wird beispielsweise in der internationalen Patentanmeldung WO 97/46230 (WARF) vorgeschlagen, konjugierte Linolsäure für diesen Zweck einzusetzen. Ein weiteres Beispiel für den wachsenden Markt für Nahrungsmittelergänzungsstoffe kann unter der Überschrift „Cosmetic inside“ oder „Beauty inside“ zusammengefasst werden. Hier geht es darum, Haut und Haare sowie Fingernägel in Ihrer physiologischen Funktion zu unterstützen und Erscheinungen wie z.B. Hautalterung zu verlangsamen. Lange bekannt für solche Anwendungen sind z.B. Carotinoide für den Sonnenschutz.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung hat beispielsweise darin bestanden, einerseits die bekannten lipogenase-inhibierenden Eigenschaften von Stoffen, wie z.B. der konjugierten Linolsäure oder deren Derivaten zu steigern, als auch dem Leistungsprofil eine neue Qualität hinzuzufügen, nämlich den Feuchtigkeitshaushalt in der Haut zu regulieren.

### Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung sind Zubereitungen zur oralen Aufnahme, enthaltend

- (a) physiologisch aktive Fettsäuren mit 16 bis 26 Kohlenstoffatomen und 2 bis 6 Doppelbindungen, deren Ester oder Glyceride und
- (b) oligomere Proanthocyanolidine (OPC) bzw. diese enthaltende pflanzliche Extrakte.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die Kombination aus den langkettigen, ungesättigten Fettsäuren und den speziellen Polyphenolen bei oraler Verabreichung zu einer synergistisch verbesserten Lipogenase-Inhibierung führt und die Flüssigkeitsdrainage steigert. Diese Effekte kann man sich zur Nutze machen, um einerseits die den Abbau von Körperfetten, z.B. im Rahmen einer Diät zu unterstützen, als auch den Flüssigkeitshaushalt der Haut zu regulieren und dabei im wesentlichen die Symptome einer trockenen Haut zu bekämpfen.

#### Physiologisch aktive Fettsäuren

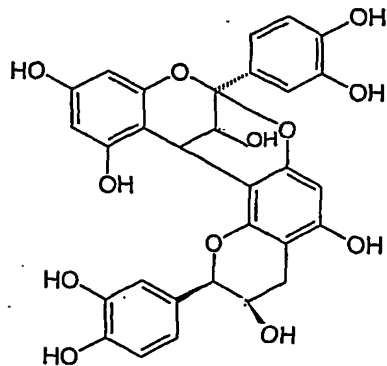
Ein gemeinsames Kriterium der physiologisch aktiven Fettsäuren, die als Komponente (a) in Betracht kommen, besteht darin, dass sie über einen hinreichend langen Lipidrest und eine ausreichende Zahl von Doppelbindungen verfügen. Für diesen Zweck eignen sich daher insbesondere solche Fettsäuren die 18 bis 24 Kohlenstoffatome und 2 bis 5 Doppelbindungen aufweisen.

In einer ersten Ausführungsform der Erfindung werden für diesen Zweck konjugierte Linolsäure (CLA), deren Ester – speziell solche mit niederen aliphatischen Alkoholen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen – oder deren Glyceride, speziell die synthetischen Triglyceride eingesetzt. Dabei handelt es sich um bekannte Stoffe, die üblicherweise durch basenkatalysierte Isomerisierung von Distelöl oder entsprechenden Alkylestern und nachfolgende enzymatische Hydrolyse hergestellt werden. Es hat sich dabei als vorteilhaft erwiesen, wenn die CLA bzw. CLA-Derivate eine bestimmte Spezifikation erfüllen, gemäß der der Acylrest wenigstens 30 Gew.-% t10,c12-Isomere, wenigstens 30 Gew.-% c9,t11-Isomere und in Summe weniger als 1 Gew.-% 8,10-, 11,13- und t,t-Isomere aufweist. Entsprechende Produkte sind beispielsweise unter der Bezeichnung Tonalin® CLA-80 (Cognis) im Handel.

In einer zweiten alternativen Ausführungsform kommen als Komponente (a) auch sogenannte omega-3 Fettsäuren in Frage, die typisch 18 bis 26 und insbesondere 20 bis 22 Kohlenstoffatome enthalten und dabei wenigstens 4, bis hin zu 6 Doppelbindungen aufweisen. Auch solche Stoffe sind nach üblichen Methoden der organischen Chemie erhältlich, beispielsweise durch Umesterung von Fischöl, Harnstofffällung der erhaltenen Alkylester und nachfolgende Extraktion mit unpolaren Lösemitteln, wie beschrieben in der deutschen Patentschrift DE 3926658 C2 (Norsk Hydro). Auf diese Weise werden Fettsäuregemische erhalten, die reich an omega-3 (all-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentensäure (EPA) C 20 : 5 und (all-Z)-4,7,10,13,16,19-Docosahexensäure (DHA) C 22 : 6. sind. Solche Produkte sind beispielsweise unter der Bezeichnung Omacor® (Pronova) im Handel.

#### Oligomere Procyanolidine

Die ersten oligomeren Procyanolidine, die als Komponente (b) in Frage kommen, wurden von Masquellier aus Traubensaat isoliert. Sie enthalten als Monomerbausteine die im Pflanzenreich weit verbreiteten Tannine. Chemisch betrachtet können zwei Typen von Tanninen unterschieden werden, nämlich kondensierte Formen zu denen auch das Procyanidin A2 gehört, und hydrolysierbare Tannine. Kondensierte Tannine, die auch als Flavolane bezeichnet werden, entstehen in der Biosynthese durch Kondensation von Monomeren, wie z.B. Catechin, Galocatechin, Afzelechin (2-R, 3-S Typ Monomere) sowie Epicatechin, Epigallocatechin und Epiafzelechin (2-R, 3-R Typ Monomere). Durch Kondensation der Monomeren entstehen zunächst Dimere und dann höhere Oligomere, wobei die Kondensation durch Ausbildung einer C-C-Bindung in 4-8 bzw. 6-8-Position erfolgt. Im Fall der bevorzugten A2-Dimere vom Typ des Proanthocyanidin A2 gibt es eine doppelte Bindung, nämlich C2->O->C7 und C4->C8. Die Struktur ist in der folgenden Abbildung wiedergegeben:



Die A2-Typ Proanthocyanidine sind weniger hydrolyseanfällig als die B-Typen. Im übrigen wird dieser Begriff synonym für die Gruppe der kondensierten Tannine verwendet, da diese unter dem Einfluss heißer Mineralsäuren Monomere abspalten. Die Proanthocyanidine können grundsätzlich synthetischer Natur sein, aus praktischer Sicht kommen jedoch vorzugsweise Anreicherungsprodukte mit einer wirksamen Menge der OPC bzw. A2-Dimeren in Frage, die durch Extraktion von bestimmten Früchten, Saaten, Pflanzen oder Pflanzenteilen gewonnen werden können. Als Quellen kommen insbesondere Grüner Tee (*Camellia sinensis*), Pinienrinde (*Pinia silvestris*), Traubensaat (*Vitis vinifera*), Litchi pericarp (*Litchi chinensis*) und Potentille (*Potentille erecta*) sowie deren Gemische in Betracht.

Als Zusatzstoffe ebenfalls geeignet sind die koffeinhaltigen und astringierend bzw. di-  
urhetisch wirkenden Extrakte von Guarana- und Javatee.

### Extraktion

Die Herstellung der Proanthocyanilidon-haltigen Extrakte kann in an sich bekannter Weise erfolgen, d.h. beispielsweise durch wässrigen, alkoholischen oder wässrig-alkoholischen Auszug der Pflanzen bzw. Pflanzenteile bzw. der Blätter oder Früchte. Geeignet sind alle herkömmlichen Extraktionsverfahren wie z.B. Mazeration, Remazeration, Digestion, Bewegungsmazeration, Wirbelextraktion, Ultraschallextraktion, Gegenstromextraktion, Perkolation, Reperkolation, Evakolation (Extraktion unter vermindertem Druck), Diakolation oder Festflüssig-Extraktion unter kontinuierlichem Rückfluss. Für den großtechnischen Einsatz vorteilhaft ist die Perkulationsmethode. Als Ausgangsmaterial können frische Pflanzen oder Pflanzenteile eingesetzt werden, üblicherweise wird jedoch von getrockneten Pflanzen und/oder Pflanzenteilen ausgegangen, die vor der Extraktion mechanisch zerkleinert werden können. Hierbei eignen sich alle dem Fachmann bekannten Zerkleinerungsmethoden, als Beispiel sei die Gefriermahlung genannt. Als Lösungsmittel für die Durchführung der Extraktionen können organische Lösungsmittel, Wasser (vorzugsweise heißes Wasser einer Temperatur von über 80 °C und insbesondere von über 95 °C) oder Gemische aus organischen Lösungsmitteln und Wasser, insbesondere niedermolekulare Alkohole mit mehr oder weniger hohen Wassergehalten, verwendet werden. Besonders bevorzugt ist die Extraktion mit Methanol, Ethanol, Pentan, Hexan, Heptan, Aceton, Propylenglykolen, Polyethylenglykolen sowie Ethylacetat sowie Mischungen hieraus sowie deren wässrige Gemische. Die Extraktion erfolgt in der Regel bei 20 bis 100 °C, bevorzugt bei 30 bis 90 °C, insbesondere bei 60 bis 80 °C. In einer bevor-

zugten Ausführungsform erfolgt die Extraktion unter Inertgasatmosphäre zur Vermeidung der Oxidation der Wirkstoffe des Extraktes. Dies ist insbesondere bei Extraktionen bei Temperaturen über 40 °C von Bedeutung. Die Extraktionszeiten werden vom Fachmann in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Extraktionsverfahren, der Extraktionstemperatur, vom Verhältnis Lösungsmittel zu Rohstoff u.a. eingestellt. Nach der Extraktion können die erhaltenen Rohextrakte gegebenenfalls weiteren üblichen Schritten, wie beispielsweise Aufreinigung, Konzentration und/oder Entfärbung unterzogen werden. Falls wünschenswert, können die so hergestellten Extrakte beispielsweise einer selektiven Abtrennung einzelner unerwünschter Inhaltsstoffe, unterzogen werden. Die Extraktion kann bis zu jedem beliebigen Extraktionsgrad erfolgen, wird aber gewöhnlich bis zur Erschöpfung durchgeführt. Typische Ausbeuten (= Trockensubstanzmenge des Extraktes bezogen auf eingesetzte Rohstoffmenge) bei der Extraktion getrockneter Blätter liegen im Bereich von 3 bis 15, insbesondere 6 bis 10 Gew.-%. Die vorliegende Erfindung umfasst die Erkenntnis, dass die Extraktionsbedingungen sowie die Ausbeuten der Endextrakte vom Fachmann ja nach gewünschtem Einsatzgebiet gewählt werden können. Diese Extrakte, die in der Regel Aktivsubstanzhaltgehalte (= Feststoffgehalte) im Bereich von 0,5 bis 10 Gew.-% aufweisen, können als solche eingesetzt werden, es ist jedoch ebenfalls möglich, das Lösungsmittel durch Trocknung, insbesondere durch Sprüh- oder Gefriertrocknung vollständig zu entfernen. Die Extrakte können auch als Ausgangsstoffe für die Gewinnung der oben genannten reinen Wirkstoffe dienen, sofern diese nicht auf synthetischem Wege einfacher und kostengünstiger hergestellt werden können. Demzufolge kann der Wirkstoffgehalt in den Extrakten 5 bis 100, vorzugsweise 50 bis 95 Gew.-% betragen. Die Extrakte selbst können als wässrige und/oder in organischen Solventien gelöste Zubereitungen sowie als sprüh- bzw. gefriergetrocknete, wasserfreie Feststoffe vorliegen. Als organische Lösungsmittel kommen in diesem Zusammenhang beispielsweise die aliphatischen Alkohole mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen (z.B. Ethanol), Ketone (z.B. Aceton), Halogenkohlenwasserstoffe (z.B. Chloroform oder Methylenchlorid), niedere Ester oder Polyole (z.B. Glycerin oder Glycole) in Frage.

Vorzugsweise werden die Komponenten (a) und (b) im Gewichtsverhältnis 90 : 10 bis 10 : 90 eingesetzt, wobei besondere synergistische Effekte im Bereich von 75 : 25 bis 25 : 75 und insbesondere 60 : 40 bis 40 : 60 zu beobachten sind.

### Verkapselung

In einer besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden die oralen Zubereitungen in verkapselter Form – beispielsweise in Gestalt üblicher Gelatinemakrokapseln - vorzugsweise aber in mikroverkapselter Form eingesetzt. Eine typische Gelatinekapsel kann für die tägliche orale Aufnahme beispielsweise 3 g CLA und 150 mg OPC enthalten.

Unter dem Begriff "Mikrokapsel" werden vom Fachmann sphärische Aggregate mit einem Durchmesser im Bereich von etwa 0,0001 bis etwa 5 mm verstanden, die mindestens einen festen oder flüssigen Kern enthalten, der von mindestens einer kontinuierlichen Hülle umschlossen ist. Genauer gesagt handelt es sich um mit filmbildenden Polymeren umhüllte feindisperse flüssige oder feste Phasen, bei deren Herstellung sich die Polymere nach Emulgierung und Koazervation oder Grenzflächenpolymerisation auf dem einzuhüllenden Material niederschlagen. Nach einem anderen Verfahren werden geschmolzene Wachse in einer Matrix aufgenommen („microsponge“), die als Mikropartikel zusätzlich mit filmbildenden Polymeren umhüllt sein können. Die mikroskopisch kleinen Kapseln, auch Nanokapseln genannt, lassen sich wie Pulver trocknen. Neben einkernigen Mikrokapseln sind auch mehrkernige Aggregate, auch Mikrosphären genannt, bekannt, die zwei oder mehr Kerne im kontinuierlichen Hüllmaterial verteilt enthalten. Ein- oder mehrkernige Mikrokapseln können zudem von einer zusätzlichen zweiten, dritten etc. Hülle umschlossen sein. Die Hülle kann aus natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen Materialien bestehen. Natürlich Hüllmaterialien sind beispielsweise Gummi Arabicum, Agar-Agar, Agarose, Maltodextrine, Alginsäure bzw. ihre Salze, z.B. Natrium- oder Calciumalginat, Fette und Fettsäuren, Cetylalkohol, Collagen, Chitosan, Lecithine, Gelatine, Albumin, Schellack, Polysaccharide, wie Stärke oder Dextran, Polypeptide, Proteinhydrolysate, Sucrose und Wachse. Halbsynthetische Hüllmaterialien sind unter anderem chemisch modifizierte Cellulosen, insbesondere Celluloseester und -ether, z.B. Celluloseacetat, Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und Carboxymethylcellulose, sowie Stärkederivate, insbesondere Stärkeether und -ester. Synthetische Hüllmaterialien sind beispielsweise Polymere wie Polyacrylate, Polyamide, Polyvinylalkohol oder Polyvinylpyrrolidon.

Beispiele für Mikrokapseln des Stands der Technik sind folgende Handelsprodukte (in Klammern angegeben ist jeweils das Hüllmaterial) : *Hallcrest Microcapsules* (Gelatine, Gummi Arabicum), *Coletica Thalaspheeres* (maritimes Collagen), *Lipotec Millicapseln* (Alginsäure, Agar-Agar), *Induchem Unispheres* (Lactose, mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylmethylcellulose); *Unicerin C30* (Lactose, mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylmethylcellulose), *Kobo Glycospheres* (modifizierte Stärke, Fettsäureester, Phospholipide), *Softspheres* (modifiziertes Agar-Agar) und *Kuhs Probiol Nanospheres* (Phospholipide) sowie *Primaspheres* und *Primasponges* (Chitosan, Alginate) und *Prima-sys* (Phospholipide).

Chitosanmikrokapseln und Verfahren zu ihrer Herstellung sind Gegenstand früherer Patentanmeldungen der Patentanmelderin [WO 01/01926, WO 01/01927, WO 01/01928, WO 01/01929]. Mikrokapseln mit mittleren Durchmessern im Bereich von 0,0001 bis 5, vorzugsweise 0,001 bis 0,5 und insbesondere 0,005 bis 0,1 mm, bestehend aus einer Hüllmembran und einer die Wirkstoffe enthaltenden Matrix, können beispielsweise erhalten werden, indem man

- (a1) aus Gelbildnern, Chitosanen und Wirkstoffen eine Matrix zubereitet,
- (a2) gegebenenfalls die Matrix in einer Ölphase dispergiert,
- (a3) die dispergierte Matrix mit wässrigen Lösungen anionischer Polymere behandelt und gegebenenfalls dabei die Ölphase entfernt.

oder

- (b1) aus Gelbildnern, anionischen Polymeren und Wirkstoffen eine Matrix zubereitet,
- (b2) gegebenenfalls die Matrix in einer Ölphase dispergiert,
- (b3) die dispergierte Matrix mit wässrigen Chitosanlösungen behandelt und gegebenenfalls dabei die Ölphase entfernt.

oder

- (c1) wässrige Wirkstoffzubereitungen mit Ölkörpern in Gegenwart von Emulgatoren zu O/W-Emulsionen verarbeitet,
- (c2) die so erhaltenen Emulsionen mit wässrigen Lösungen anionischer Polymere behandelt,
- (c3) die so erhaltene Matrix mit wässrigen Chitosanlösungen in Kontakt bringt und
- (c4) die so erhaltenen Verkapselungsprodukte von der wässrigen Phase abtrennt.

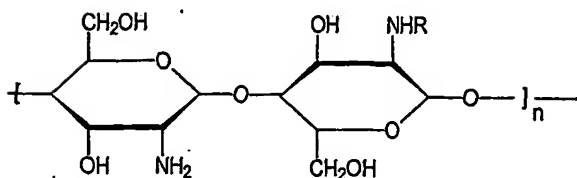


- Gelbildner

Im Sinne der Erfindung werden als Gelbildner vorzugsweise solche Stoffe in Betracht gezogen, welche die Eigenschaft zeigen in wässriger Lösung bei Temperaturen oberhalb von 40 °C Gele zu bilden. Typische Beispiele hierfür sind Heteropolysaccharide und Proteine. Als thermogelierende Heteropolysaccharide kommen vorzugsweise Agarosen in Frage, welche in Form des aus Rotalgen zu gewinnenden Agar-Agar auch zusammen mit bis zu 30 Gew.-% nicht-gelbildenden Agaropektinen vorliegen können. Hauptbestandteil der Agarosen sind lineare Polysaccharide aus D-Galaktose und 3,6-Anhydro-L-galaktose, die alternierend  $\beta$ -1,3- und  $\beta$ -1,4-glykosidisch verknüpft sind. Die Heteropolysaccharide besitzen vorzugsweise ein Molekulargewicht im Bereich von 110.000 bis 160.000 und sind sowohl farb- als auch geschmacklos. Als Alternativen kommen Pektine, Xanthane (auch Xanthan Gum) sowie deren Mischungen in Frage. Es sind weiterhin solche Typen bevorzugt, die noch in 1-Gew.-%iger wässriger Lösung Gele bilden, die nicht unterhalb von 80 °C schmelzen und sich bereits oberhalb von 40 °C wieder verfestigen. Aus der Gruppe der thermogelierenden Proteine seien exemplarisch die verschiedenen Gelatine-Typen genannt.

- Chitosane

Chitosane stellen Biopolymere dar und werden zur Gruppe der Hydrokolloide gezählt. Chemisch betrachtet handelt es sich um partiell deacetylierte Chitine unterschiedlichen Molekulargewichtes, die den folgenden – idealisierten – Monomerbaustein enthalten:



Im Gegensatz zu den meisten Hydrokolloiden, die im Bereich biologischer pH-Werte negativ geladen sind, stellen Chitosane unter diesen Bedingungen kationische Biopolymere dar. Die positiv geladenen Chitosane können mit entgegenge-

setzt geladenen Oberflächen in Wechselwirkung treten und werden daher in kosmetischen Haar- und Körperpflegemitteln sowie pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzt. Zur Herstellung der Chitosane geht man von Chitin, vorzugsweise den Schalenresten von Krustentieren aus, die als billige Rohstoffe in großen Mengen zur Verfügung stehen. Das Chitin wird dabei in einem Verfahren, das erstmals von Hackmann et al. beschrieben worden ist, üblicherweise zunächst durch Zusatz von Basen deproteiniert, durch Zugabe von Mineralsäuren demineralisiert und schließlich durch Zugabe von starken Basen deacetyliert, wobei die Molekulargewichte über ein breites Spektrum verteilt sein können. Vorzugsweise werden solche Typen eingesetzt, wie die ein durchschnittliches Molekulargewicht von 10.000 bis 500.000 bzw. 800.000 bis 1.200.000 Dalton aufweisen und/oder eine Viskosität nach Brookfield (1 Gew.-%ig in Glycolsäure) unterhalb von 5000 mPas, einen Deacetylierungsgrad im Bereich von 80 bis 88 % und einem Aschegehalt von weniger als 0,3 Gew.-% besitzen. Aus Gründen der besseren Wasserlöslichkeit werden die Chitosane in der Regel in Form ihrer Salze, vorzugsweise als Glycolate eingesetzt.

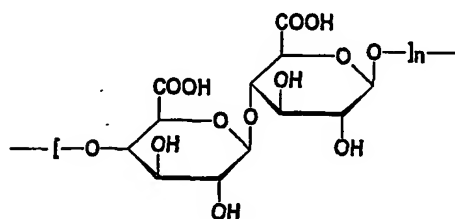
- Ölphase

Die Matrix kann vor der Bildung der Membran optional in einer Ölphase dispergiert werden. Als Öle kommen für diesen Zweck beispielsweise Guerbetalkohole auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, vorzugsweise 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, Ester von linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren mit linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, Ester von verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>13</sub>-Carbonsäuren mit linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, wie z.B. Myristylmyristat, Myristylpalmitat, Myristylstearat, Myristylisostearat, Myristyloleat, Myristylbehenat, Myristylrucat, Cetylmyristat, Cetylpalmitat, Cetylstearat, Cetylisostearat, Cetyloleat, Cetylbehenat, Cetylerucat, Stearylmyristat, Stearylpalmitat, Stearylstearat, Stearylisostearat, Stearyloleat, Stearylbehenat, Stearylerucat, Isostearylmyristat, Isostearylpalmitat, Isostearylstearat, Isostearylisostearat, Isostearyloleat, Isostearylbehenat, Isostearyloleat, Oleylmyristat, Oleylpalmitat, Oleylstearat, Oleylisostearat, Oleyloleat, Oleylbehenat, Oleylerucat, Behenylmyristat, Behenylpalmitat, Behenylstearat, Behenylisostearat, Behenyleleat, Behenylbehenat, Behenylrucat, Erucylmyristat, Erucylpalmitat, Erucylstearat, Erucylisostearat, Erucyleleat, Erucylbehenat und Erucylrucat. Daneben eignen sich Ester von linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren mit verzweigten Alkoholen, insbesondere 2-Ethylhexanol, Ester von Hydroxycarbonsäuren mit linearen

oder verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, insbesondere Dioctyl Malate, Ester von linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit mehrwertigen Alkoholen (wie z.B. Propylenglycol, Dimerdiol oder Trimertriol) und/oder Guerbetalkoholen, Triglyceride auf Basis C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Fettsäuren, flüssige Mono-/Di-/Triglycerid-mischungen auf Basis von C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-Fettsäuren, Ester von C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen und/oder Guerbetalkoholen mit aromatischen Carbonsäuren, insbesondere Benzoesäure, Ester von C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Dicarbonsäuren mit linearen oder verzweigten Alkoholen mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen oder Polyolen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und 2 bis 6 Hydroxylgruppen, pflanzliche Öle, verzweigte primäre Alkohole, substituierte Cyclohexane, lineare und verzweigte C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholcarbonate, Guerbetcarbonate, Ester der Benzoesäure mit linearen und/oder verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Alkoholen (z.B. Finsolv® TN), lineare oder verzweigte, symmetrische oder unsymmetrische Dialkylether mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen pro Alkylgruppe, Ringöffnungsprodukte von epoxidierten Fettsäureestern mit Polyolen, Siliconöle und/oder aliphatische bzw. naphthenische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. wie Squalan, Squalen oder Di-alkylcyclohexane in Betracht.

- Anionpolymere

Die anionische Polymere haben die Aufgabe, mit den Chitosanen Membranen zu bilden. Für diesen Zweck eignen sich vorzugsweise Salze der Alginsäure. Bei der Alginsäure handelt es sich um ein Gemisch carboxylgruppenhaltiger Polysaccharide mit folgendem idealisierten Monomerbaustein:



Das durchschnittliche Molekulargewicht der Alginsäuren bzw. der Alginatate liegt im Bereich von 150.000 bis 250.000. Dabei sind als Salze der Alginsäure sowohl deren vollständige als auch deren partiellen Neutralisationsprodukte zu verstehen, insbesondere die Alkalisalze und hierunter vorzugsweise das Natriumalginat („Algin“) sowie die Ammonium- und Erdalkalisalze. besonders bevorzugt sind Mi-

schalginat, wie z.B. Natrium/Magnesium- oder Natrium/Calciumalginat. In einer alternativen Ausführungsform der Erfindung kommen für diesen Zweck jedoch auch anionische Chitosanderivate, wie z.B. Carboxylierungs- und vor allem Succinylierungsprodukte in Frage. Alternativ kommen auch Poly(meth)acrylate mit durchschnittlichen Molekulargewichten im Bereich von 5.000 bis 50.000 Dalton sowie die verschiedenen Carboxymethylcellulosen in Frage. Anstelle der anionischen Polymeren können für die Ausbildung der Hüllmembran auch anionische Tenside oder niedermolekulare anorganische Salze, wie beispielsweise Pyrophosphate eingesetzt werden.

- Herstellverfahren Mikrokapseln

Zur Herstellung der Mikrokapseln stellt man üblicherweise eine 1 bis 10, vorzugsweise 2 bis 5 Gew.-%ige wässrige Lösung des Gelbildners, vorzugsweise des Agar-Agars her und erhitzt diese unter Rückfluss. In der Siedehitze, vorzugsweise bei 80 bis 100°C, wird eine zweite wässrige Lösung zugegeben, welche das Chitosan in Mengen von 0,1 bis 2, vorzugsweise 0,25 bis 0,5 Gew.-% und den Wirkstoffen in Mengen von 0,1 bis 25 und insbesondere 0,25 bis 10 Gew.-% enthält; diese Mischung wird als Matrix bezeichnet. Die Beladung der Mikrokapseln mit Wirkstoffen kann daher ebenfalls 0,1 bis 25 Gew.-% bezogen auf das Kapselgewicht betragen. Falls gewünscht, können zu diesem Zeitpunkt zur Viskositätseinstellung auch wasserunlösliche Bestandteile, beispielsweise anorganische Pigmente zugegeben werden, wobei man diese in der Regel in Form von wässrigen oder wässrig/alkoholischen Dispersionen zusetzt. Zur Emulgierung bzw. Dispergierung der Wirkstoffe kann es ferner von Nutzen sein, der Matrix Emulgatoren und/oder Lösungsvermittler hinzuzugeben. Nach der Herstellung der Matrix aus Gelbildner, Chitosan und Wirkstoffen kann die Matrix optional in einer Ölphase unter starker Scherung sehr fein dispergiert werden, um bei der nachfolgenden Verkapselung möglichst kleine Teilchen herzustellen. Dabei hat es sich als besonders vorteilhaft erwiesen, die Matrix auf Temperaturen im Bereich von 40 bis 60 °C zu erwärmen, während man die Ölphase auf 10 bis 20 °C kühlt. Im letzten, nun wieder obligatorischen Schritt erfolgt dann die eigentliche Verkapselung, d.h. die Ausbildung der Hüllmembran durch Inkontaktbringen des Chitosans in der Matrix mit den anionischen Polymeren. Hierzu empfiehlt es sich, die gegebenenfalls in der Ölphase dispergierte Matrix bei einer Temperatur im Bereich von 40 bis 100, vorzugsweise 50 bis 60 °C mit einer wässrigen, etwa 1 bis 50 und vorzugsweise 10 bis 15 Gew.-%

%ige wässrigen Lösung des Anionpolymers zu behandeln und dabei - falls erforderlich - gleichzeitig oder nachträglich die Ölphase zu entfernen. Die dabei resultierenden wässrigen Zubereitungen weisen in der Regel einen Mikrokapselgehalt im Bereich von 1 bis 10 Gew.-% auf. In manchen Fällen kann es dabei von Vorteil sein, wenn die Lösung der Polymeren weitere Inhaltsstoffe, beispielsweise Emulgatoren oder Konservierungsmittel enthält. Nach Filtration werden Mikrokapseln erhalten, welche im Mittel einen Durchmesser im Bereich von vorzugsweise etwa 1 mm aufweisen. Es empfiehlt sich, die Kapseln zu sieben, um eine möglichst gleichmäßige Größenverteilung sicherzustellen. Die so erhaltenen Mikrokapseln können im herstellungsbedingten Rahmen eine beliebige Form aufweisen, sie sind jedoch bevorzugt näherungsweise kugelförmig. Alternativ kann man die Anionpolymere auch zur Herstellung der Matrix einsetzen und die Verkapselung mit den Chitosanen durchführen.

In einem alternativen Verfahren wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mikrokapseln zunächst eine O/W-Emulsion zubereitet, welche neben dem Ölkörper, Wasser und den Wirkstoffen eine wirksame Menge Emulgator enthält. Zur Herstellung der Matrix wird diese Zubereitung unter starkem Rühren mit einer entsprechenden Menge einer wässrigen Anionpolymerlösung versetzt. Die Membranbildung erfolgt durch Zugabe der Chitosanlösung. Der gesamte Vorgang findet vorzugsweise im schwach sauren Bereich bei pH = 3 bis 4 statt. Falls erforderlich erfolgt die pH-Einstellung durch Zugabe von Mineralsäure. Nach der Membranbildung wird der pH-Wert auf 5 bis 6 angehoben, beispielsweise durch Zugabe von Triethanolamin oder einer anderen Base. Hierbei kommt es zu einem Anstieg der Viskosität, die durch Zugabe von weiteren Verdickungsmitteln, wie z.B. Polysacchariden, insbesondere Xanthan-Gum, Guar-Guar, Agar-Agar, Alginaten und Tylosen, Carboxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose, höhermolekularen Polyethylenglycolmono- und -diesten von Fettsäuren, Polyacrylaten, Polyacrylamiden und dergleichen noch unterstützt werden kann. Abschließend werden die Mikrokapseln von der wässrigen Phase beispielsweise durch Dekantieren, Filtrieren oder Zentrifugieren abgetrennt.

### Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen zeigen bei oraler Aufnahme eine synergistisch verbesserte Inhibierung der Lipogenasetätigkeit und der Drainagefunktion in der Haut. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft daher die Verwendung von Mischungen, enthaltend

- (a) physiologisch aktive Fettsäuren mit 16 bis 26 Kohlenstoffatomen und 2 bis 6 Doppelbindungen, deren Ester oder Glyceride und
- (b) oligomere Proanthocyanolidine (OPC) bzw. diese enthaltende pflanzliche Extrakte

zur Herstellung von Nahrungsmittelzusatzstoffen, speziell zur Verminderung des Körperfettes im menschlichen oder tierischen Organismus sowie zur Regulierung des Feuchtigkeitsgehaltes in der Haut.

## Beispiele

---

### Beispiel 1

In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden in der Siedehitze 3 g Agar-Agar in 200 ml Wasser gelöst. Anschließend wurde die Mischung innerhalb von etwa 30 min unter starkem Rühren zunächst mit einer Lösung von 10 g Glycerin 90 ml Wasser und dann mit einer Zubereitung von 2,5 g Natriumalginat in Form einer 10 Gew.-%igen wässrigen Lösung, 1 g Konjugierte Linolsäure (Tonalin® CLA-80), 1 g getrockneter *Vitis vitifera* Extrakt, 0,5 g Phenonip® und 0,5 g Polysorbat-20 (Tween® 20, ICI) in 64 g Wasser versetzt. Die erhaltene Matrix wurde filtriert, auf 60 °C erwärmt und in eine 1 Gew.-%ige Lösung von Chitosanglycolat in Wasser getropft. Zum Erhalt von Mikrokapseln gleichen Durchmessers wurden die Zubereitungen anschließend gesiebt.

### Beispiel 2

In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden in der Siedehitze 3 g Agar-Agar in 200 ml Wasser gelöst. Anschließend wurde die Mischung innerhalb von etwa 30 min unter starkem Rühren zunächst mit einer Lösung von 10 g Glycerin 90 ml Wasser und dann mit einer Zubereitung von 2,5 g Natriumalginat in Form einer 10 Gew.-%igen wässrigen Lösung, 1 gg einer technischen omega-3 Fischfettsäuremischung (Omacor®), 1 g getrockneter *Vitis vinifera* Extrakt K, 0,5 g Phenonip® und 0,5 g Polysorbat-20 (Tween® 20, ICI) in 64 g Wasser versetzt. Die erhaltene Matrix wurde filtriert, auf 60 °C erwärmt und in eine 1 Gew.-%ige Lösung von Chitosanglycolat in Wasser getropft. Zum Erhalt von Mikrokapseln gleichen Durchmessers wurden die Zubereitungen anschließend gesiebt.

### Beispiel 3

In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden in der Siedehitze 3 g Agar-Agar in 200 ml Wasser gelöst. Anschließend wurde die Mischung innerhalb von etwa 30 min unter starkem Rühren zunächst mit einer Lösung von 10 g Glycerin 90 ml Wasser und dann mit einer Zubereitung von 2,5 g Natriumalginat in Form einer 10 Gew.-%igen wässrigen Lösung, 1 g CLA-Triglycerid (Tonalin® CLA-TG), 1 g getrockneter Pine bark-Extrakt, 0,5 g Phenonip® und 0,5 g Polysorbat-20 (Tween® 20, ICI) in 64 g Wasser versetzt. Die erhaltene Matrix wurde filtriert, auf 60 °C erwärmt und in eine 1 Gew.-%ige Lösung von Chitosanglycolat in Wasser getropft. Zum Erhalt von Mikrokapseln gleichen Durchmessers wurden die Zubereitungen anschließend gesiebt.

### Beispiel 4

In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden in der Siedehitze 3 g Agar-Agar in 200 ml Wasser gelöst. Anschließend wurde die Mischung innerhalb von etwa 30 min unter starkem Rühren zunächst mit einer Lösung von 10 g Glycerin 90 ml Wasser und dann mit einer Zubereitung von 2,5 g Natriumalginat in Form einer 10 Gew.-%igen wässrigen Lösung, 1 g konjugierte Linolsäure (Tonalin® CLA-80), 1 getrockneter *Lichi chinensis* Extrakt, 0,5 g Phenonip® und 0,5 g Polysorbat-20 (Tween® 20, ICI) in 64 g Wasser versetzt. Die erhaltene Matrix wurde filtriert, auf 60 °C erwärmt und in eine 1 Gew.-%ige Lösung von Chitosanglycolat in Wasser getropft. Zum Erhalt von Mikrokapseln gleichen Durchmessers wurden die Zubereitungen anschließend gesiebt.

### Beispiel 5

In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden in der Siedehitze 3 g Agar-Agar in 200 ml Wasser gelöst. Anschließend wurde die Mischung innerhalb von etwa 30 min unter starkem Rühren zunächst mit einer Lösung von 10 g Glycerin 90 ml Wasser und dann mit einer Zubereitung von 2,5 g Natriumalginat in Form einer 10 Gew.-%igen wässrigen Lösung, 1 g konjugierte Linolsäure (Tonalin® CLA-80), 1 getrockneter *Camellia sinensis* Extrakt, 0,5 g Phenonip® und 0,5 g Polysorbat-20 (Tween® 20, ICI) in 64 g Wasser versetzt. Die erhaltene Matrix wurde filtriert, auf 60 °C erwärmt und in eine 1 Gew.-%ige Lösung von Chitosanglycolat in Wasser getropft. Zum Erhalt von Mikrokapseln gleichen Durchmessers wurden die Zubereitungen anschließend gesiebt.



## Patentansprüche

---

1. Zubereitungen zur oralen Aufnahme, enthaltend
  - (a) physiologisch aktive Fettsäuren mit 16 bis 26 Kohlenstoffatomen und 2 bis 6 Doppelbindungen, deren Ester oder Glyceride und
  - (b) oligomere Proanthocyanolidine (OPC) bzw. diese enthaltende pflanzliche Extrakte.
2. Zubereitungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie als Komponente (a) konjugierte Linolsäuren, deren Ester oder Glyceride enthalten.
3. Zubereitungen nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie als Komponente (a) konjugierte Linolsäure (CLA), deren Ester oder Glyceride enthalten, bei denen der Acylrest wenigstens 30 Gew.-% t10,c12-Isomere, wenigstens 30 Gew.-% c9,t11-Isomere und in Summe weniger als 1 Gew.-% 8,10-, 11,13- und t,t-Isomere aufweist.
4. Zubereitungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie als Komponente (a) omega-3 Fettsäuren enthalten.
5. Zubereitungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie als Komponente (b) OPC vom Typ des Proanthocyanidin A2 enthalten.
6. Zubereitungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie als Komponente (b) Extrakte von Pflanzen enthalten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von *Camellia sinensis*, *Pinia silvestris*, *Vitis vinifera*, *Litchi chinensis*, *Potentille erecta* sowie deren Gemischen.
7. Zubereitungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie die Komponenten (a) und (b) im Gewichtsverhältnis 90 : 10 bis 10 : 90 enthalten.

8. Zubereitungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie in verkapselter Form vorliegen.

9. Verwendung von Mischungen, enthaltend

- (a) physiologisch aktive Fettsäuren mit 16 bis 26 Kohlenstoffatomen und 2 bis 6 Doppelbindungen, deren Ester oder Glyceride und
- (b) oligomere Proanthocyanolidine (OPC) bzw. diese enthaltende pflanzliche Extrakte

zur Herstellung von Nahrungsmittelzusatzstoffen.

10. Verwendung von Mischungen, enthaltend

- (a) physiologisch aktive Fettsäuren mit 16 bis 26 Kohlenstoffatomen und 2 bis 6 Doppelbindungen, deren Ester oder Glyceride und
- (b) oligomere Proanthocyanolidine (OPC) bzw. diese enthaltende pflanzliche Extrakte

zur Verminderung des Körperfettes im menschlichen oder tierischen Organismus.

11. Verwendung von Mischungen, enthaltend

- (a) physiologisch aktive Fettsäuren mit 16 bis 26 Kohlenstoffatomen und 2 bis 6 Doppelbindungen, deren Ester oder Glyceride und
- (b) oligomere Proanthocyanolidine (OPC) bzw. diese enthaltende pflanzliche Extrakte

zur Regulierung des Feuchtigkeitsgehaltes in der Haut.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP2004/003558

|   |  |   |
|---|--|---|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC 7 A23L1/30 A61K31/201 A61K35/78   |  |   |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |  |   |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC 7 A23L A61K   |  |   |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched   |  |   |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)<br>EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, FSTA   |  |   |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |  |   |
| Category *  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.   |
| X   | WO 01/17374 A (GHISALBERTI CARLO)<br>15 March 2001 (2001-03-15)<br>page 2, line 23 - line 25<br>page 6, line 18 - line 24<br>page 7, line 6 - line 10<br>claims 1,4,6,12; example 2    | 1-3,5-10  |
| X   | US 2001/041187 A1 (DALEY CHRISTINE A ET AL)<br>15 November 2001 (2001-11-15)<br>paragraphs '0019!', '0021!; claim 10;<br>example 1   | 1-3,5-10  |
| X   | WO 01/19381 A (CETERIS HOLDING B V AMSTERDAM ; MERIZZI GIANFRANCO (IT))<br>22 March 2001 (2001-03-22)<br>page 7, line 1 - page 9, line 10<br><div style="text-align: right;">-/-</div> | 1,2,4-9   |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.</span> </div>   |  |   |
| * Special categories of cited documents :   |  |   |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*Z* document member of the same patent family</p> </div> </div> |  |   |
| Date of the actual completion of the international search<br><br><div style="text-align: center;">28 June 2004</div>  |  | Date of mailing of the international search report<br><br><div style="text-align: center;">05/07/2004</div> |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016  |  | Authorized officer<br><br><div style="text-align: center;">Smeets, D</div>                                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/003558

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |   |                       |
|--|---|-----------------------|
| Category *   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
| X  | WO 99/48386 A (STUECKLER FRANZ)<br>30 September 1999 (1999-09-30)<br>claims 1,7,15,38; example 3                              | 1,2,4-9               |
| X  | US 5 612 074 A (LEACH ROBIN L)<br>18 March 1997 (1997-03-18)<br>column 5, line 9 - line 23                                    | 1,2,9                 |
| A  | WO 02/052955 A (HUNZA DI PISTOLESI ELVIRA<br>E C ; PISTOLESI ELVIRA (IT))<br>11 July 2002 (2002-07-11)<br>the whole document  | 11                    |
| A  | WO 97/46230 A (WISCONSIN ALUMNI RES FOUND)<br>11 December 1997 (1997-12-11)<br>cited in the application<br>the whole document | 1-10                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP2004/003558

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0117374                                | A  | 15-03-2001          | IT MI991894 A1             | 09-03-2001          |
|   |    |                     | AU 6720000 A               | 10-04-2001          |
|   |    |                     | AU 6720300 A               | 10-04-2001          |
|   |    |                     | AU 6720500 A               | 10-04-2001          |
|   |    |                     | BR 0013897 A               | 14-05-2002          |
|   |    |                     | CA 2384028 A1              | 15-03-2001          |
|   |    |                     | CN 1378441 T               | 06-11-2002          |
|   |    |                     | EP 1214048 A1              | 19-06-2002          |
|   |    |                     | WO 0118161 A2              | 15-03-2001          |
|   |    |                     | WO 0117374 A1              | 15-03-2001          |
|   |    |                     | WO 0117498 A1              | 15-03-2001          |
|   |    |                     | JP 2003508479 T            | 04-03-2003          |
| US 2001041187                             | A1 | 15-11-2001          | NONE                       |                     |
| WO 0119381                                | A  | 22-03-2001          | AU 7653200 A               | 17-04-2001          |
|   |    |                     | BR 0014263 A               | 09-07-2002          |
|   |    |                     | WO 0119381 A2              | 22-03-2001          |
|   |    |                     | EP 1214085 A2              | 19-06-2002          |
|   |    |                     | FR 2750605 A1              | 09-01-1998          |
| WO 9948386                                | A  | 30-09-1999          | AT 407821 B                | 25-06-2001          |
|   |    |                     | AT 52598 A                 | 15-11-2000          |
|   |    |                     | WO 9948386 A1              | 30-09-1999          |
|   |    |                     | AU 2911399 A               | 18-10-1999          |
|   |    |                     | CA 2325437 A1              | 30-09-1999          |
|   |    |                     | EP 1065946 A1              | 10-01-2001          |
|   |    |                     | US 6605296 B1              | 12-08-2003          |
| US 5612074                                | A  | 18-03-1997          | WO 9837768 A1              | 03-09-1998          |
|   |    |                     | AU 3566497 A               | 18-09-1998          |
| WO 02052955                               | A  | 11-07-2002          | IT MI20002854 A1           | 01-07-2002          |
|   |    |                     | WO 02052955 A1             | 11-07-2002          |
|   |    |                     | EP 1345501 A1              | 24-09-2003          |
|   |    |                     | US 2004052922 A1           | 18-03-2004          |
| WO 9746230                                | A  | 11-12-1997          | US 5760082 A               | 02-06-1998          |
|   |    |                     | US 5814663 A               | 29-09-1998          |
|   |    |                     | AT 257331 T                | 15-01-2004          |
|   |    |                     | AU 720553 B2               | 01-06-2000          |
|   |    |                     | AU 2218797 A               | 05-01-1998          |
|   |    |                     | AU 2338597 A               | 05-01-1998          |
|   |    |                     | CA 2251563 A1              | 11-12-1997          |
|   |    |                     | CA 2254716 A1              | 11-12-1997          |
|   |    |                     | DE 69727138 D1             | 12-02-2004          |
|   |    |                     | EP 0907360 A1              | 14-04-1999          |
|   |    |                     | EP 0909132 A1              | 21-04-1999          |
|   |    |                     | JP 2001505762 T            | 08-05-2001          |
|   |    |                     | JP 2001505530 T            | 24-04-2001          |
|   |    |                     | WO 9746118 A1              | 11-12-1997          |
|   |    |                     | WO 9746230 A1              | 11-12-1997          |

EP2004/003558

Although claims 10 and 11 relate to a method for treatment of the human body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the composition.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/003558

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A23L1/30 A61K31/201 A61K35/78

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A23L A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)  
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, FSTA

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X          | WO 01/17374 A (GHISALBERTI CARLO)<br>15. März 2001 (2001-03-15)<br>Seite 2, Zeile 23 - Zeile 25<br>Seite 6, Zeile 18 - Zeile 24<br>Seite 7, Zeile 6 - Zeile 10<br>Ansprüche 1,4,6,12; Beispiel 2 | 1-3,5-10           |
| X          | US 2001/041187 A1 (DALEY CHRISTINE A ET AL)<br>15. November 2001 (2001-11-15)<br>Absätze '0019!', '0021!'; Anspruch 10;<br>Beispiel 1  | 1-3,5-10           |
| X          | WO 01/19381 A (CETERIS HOLDING B V AMSTERDAM ; MERIZZI GIANFRANCO (IT))<br>22. März 2001 (2001-03-22)<br>Seite 7, Zeile 1 - Seite 9, Zeile 10<br>-/-   | 1,2,4-9            |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Juni 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/07/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Smeets, D



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/003558

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN |  |                    |
|--|--|--------------------|
| Kategorie*   | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                             | Betr. Anspruch Nr. |
| X  | WO 99/48386 A (STUECKLER FRANZ)<br>30. September 1999 (1999-09-30)<br>Ansprüche 1,7,15,38; Beispiel 3                          | 1,2,4-9            |
| X  | US 5 612 074 A (LEACH ROBIN L)<br>18. März 1997 (1997-03-18)<br>Spalte 5, Zeile 9 - Zeile 23                                   | 1,2,9              |
| A  | WO 02/052955 A (HUNZA DI PISTOLESI ELVIRA<br>E C ; PISTOLESI ELVIRA (IT))<br>11. Juli 2002 (2002-07-11)<br>das ganze Dokument  | 11                 |
| A  | WO 97/46230 A (WISCONSIN ALUMNI RES FOUND)<br>11. Dezember 1997 (1997-12-11)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>das ganze Dokument | 1-10               |

**Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 10, 11  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Obwohl die Ansprüche 10, 11 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich \_\_\_\_\_
3. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: \_\_\_\_\_

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/003558

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentedokument |    | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|---|----|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 0117374  | A  | 15-03-2001                    | IT MI991894 A1                    | 09-03-2001                    |
|   |    |                               | AU 6720000 A                      | 10-04-2001                    |
|   |    |                               | AU 6720300 A                      | 10-04-2001                    |
|   |    |                               | AU 6720500 A                      | 10-04-2001                    |
|   |    |                               | BR 0013897 A                      | 14-05-2002                    |
|   |    |                               | CA 2384028 A1                     | 15-03-2001                    |
|   |    |                               | CN 1378441 T                      | 06-11-2002                    |
|   |    |                               | EP 1214048 A1                     | 19-06-2002                    |
|   |    |                               | WO 0118161 A2                     | 15-03-2001                    |
|   |    |                               | WO 0117374 A1                     | 15-03-2001                    |
|   |    |                               | WO 0117498 A1                     | 15-03-2001                    |
|   |    |                               | JP 2003508479 T                   | 04-03-2003                    |
| US 2001041187                                       | A1 | 15-11-2001                    | KEINE                             |                               |
| WO 0119381  | A  | 22-03-2001                    | AU 7653200 A                      | 17-04-2001                    |
|   |    |                               | BR 0014263 A                      | 09-07-2002                    |
|   |    |                               | WO 0119381 A2                     | 22-03-2001                    |
|   |    |                               | EP 1214085 A2                     | 19-06-2002                    |
|   |    |                               | FR 2750605 A1                     | 09-01-1998                    |
| WO 9948386  | A  | 30-09-1999                    | AT 407821 B                       | 25-06-2001                    |
|   |    |                               | AT 52598 A                        | 15-11-2000                    |
|   |    |                               | WO 9948386 A1                     | 30-09-1999                    |
|   |    |                               | AU 2911399 A                      | 18-10-1999                    |
|   |    |                               | CA 2325437 A1                     | 30-09-1999                    |
|   |    |                               | EP 1065946 A1                     | 10-01-2001                    |
|   |    |                               | US 6605296 B1                     | 12-08-2003                    |
| US 5612074  | A  | 18-03-1997                    | WO 9837768 A1                     | 03-09-1998                    |
|   |    |                               | AU 3566497 A                      | 18-09-1998                    |
| WO 02052955   | A  | 11-07-2002                    | IT MI20002854 A1                  | 01-07-2002                    |
|   |    |                               | WO 02052955 A1                    | 11-07-2002                    |
|   |    |                               | EP 1345501 A1                     | 24-09-2003                    |
|   |    |                               | US 2004052922 A1                  | 18-03-2004                    |
| WO 9746230  | A  | 11-12-1997                    | US 5760082 A                      | 02-06-1998                    |
|   |    |                               | US 5814663 A                      | 29-09-1998                    |
|   |    |                               | AT 257331 T                       | 15-01-2004                    |
|   |    |                               | AU 720553 B2                      | 01-06-2000                    |
|   |    |                               | AU 2218797 A                      | 05-01-1998                    |
|   |    |                               | AU 2338597 A                      | 05-01-1998                    |
|   |    |                               | CA 2251563 A1                     | 11-12-1997                    |
|   |    |                               | CA 2254716 A1                     | 11-12-1997                    |
|   |    |                               | DE 69727138 D1                    | 12-02-2004                    |
|   |    |                               | EP 0907360 A1                     | 14-04-1999                    |
|   |    |                               | EP 0909132 A1                     | 21-04-1999                    |
|   |    |                               | JP 2001505762 T                   | 08-05-2001                    |
|   |    |                               | JP 2001505530 T                   | 24-04-2001                    |
|   |    |                               | WO 9746118 A1                     | 11-12-1997                    |
|   |    |                               | WO 9746230 A1                     | 11-12-1997                    |